

● 文献研究 ●

补阳还五汤加减治疗卒中后抑郁的 Meta 分析

夏波¹, 刘柏炎², 龚后武¹, 易健¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 益阳医学高等专科学校, 湖南 益阳, 413000)

[摘要] 目的:利用 Meta 分析系统评价补阳还五汤加减治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效。方法:通过计算机检索 PubMed、中国知网、维普、万方等数据库,时间从建库到 2017 年 1 月,收集补阳还五汤加减对比阳性药物或空白对照发表的治疗卒中后抑郁的临床随机对照观察文献,按照 Jadad 量表评价标准对纳入的文献进行质量评价,使用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析,评价补阳还五汤加减治疗卒中后抑郁的临床疗效。结果:纳入文献共 12 篇,有 1123 例患者被纳入该研究,补阳还五汤治疗 PSD 相对于西药临床疗效更佳,合并 OR = 3.33, 95% CI = [2.38, 4.67], $P < 0.01$, 其差异具有统计学意义;在改善 ADL 评分方面,补阳还五汤加减也优于对照组,合并 MD = -2.95, 95% CI = [-5.31, -0.59], $P = 0.01$, 差异有统计学意义。结论:补阳还五汤加减治疗卒中后抑郁临床疗效优于常规西药治疗,但仍需要更多大样本、多中心、设计严格并且随访时间够长的高质量 RCT 来增加证据的力度。

[关键词] 卒中后抑郁;补阳还五汤加减;Meta 分析

[中图分类号] R277.791⁺.3 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.04.060

卒中后抑郁(Post-Stroke Depression, PSD)是急性脑卒中后最常见的心境障碍,是发生在中风后的情感障碍性疾病,属继发性抑郁症的一种,主要表现为情绪低落、自责自罪、兴趣减退等。目前西药常规治疗本病达不到满意的疗效。近年来,补阳还五汤加减治疗 PSD 的研究不断深入,故对补阳还五汤加减治疗 PSD 进行 Meta 分析对临床治疗有一定的指导意义。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1)研究类型:随机或半随机对照试验;(2)观察对象:卒中后抑郁患者;(3)干预措施:补阳还五汤加减对比阳性药物或空白对照(补阳还五汤加减+对照组干预措施对比对照组干预措施);(4)对照药物:西药或其他常规治疗;(5)结局指标:临床疗效、汉密尔顿抑郁量表(HAMD 评分)、神经功能缺损评分(NFDS)、日常生活评分(ADL)、副反应量表(TESS)等。

1.2 文献排除标准 (1)综述类;(2)无对照的试验、非随机的对照试验;(3)观察其他方法、方药治疗 PSD 的试验;(4)一稿多投或者重复发表的文献;(5)文献信息不全、想纳入但联系作者后无法得到重要信息的文献。

1.3 检索策略 电子检索 PubMed,检索词为 Post-stroke depression、modified Buyang Huanwu Decoction 等,中文数据库知网、万方、维普数据库,在标题或主题词检索“卒中后抑

郁”或“中风后抑郁”,然后在结果中检索全文“补阳还五汤加减”,并通过手工检索及文献追踪途径进行检索,检索截止时间为 2017 年 1 月。

1.4 评价方法

1.4.1 文献筛选 首先阅读每篇初检文献的标题,对与研究明显不相关的综述类、非临床随机对照类直接排除,相关性较大的文献,先阅读摘要,确定为随机对照试验后再进行全文的仔细阅读,对符合纳入标准的文献下载汇总,并剔除重复文献,再对纳入的所有文献进行分类评价。

1.4.2 研究的方法学质量分析 按照 Cochrane Handbook^[1]推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入的研究进行方法学质量评价:(1)随机分配方法;(2)隐蔽分组;(3)是否采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。

1.4.3 数据的提取和分析 2 个评价员独立进行数据提取,填入专门设计的表格,若有不同意见,交由第三方仲裁。提取数据包括文献作者、发表时间、纳入的病例数、设计方案(随机方法)、方法学内容(隐蔽分组和盲法)、干预措施(治疗组和对照组)、结局指标、研究结果、疗程及随访等。

1.4.4 统计学方法 若纳入研究的异质性检验 $P > 0.10$,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81273989);湖南省自然科学基金资助项目(编号:2015jj2015)

第一作者:夏波,女,2015 级硕士研究生,研究方向:中医内科学

通讯作者:刘柏炎,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗脑血管疾病, E-mail:liubaiyan@126.com

$I^2 < 50\%$, 认为资料间具有同质性。计数资料采用比值比 (Odds Ratio, OR) 作为疗效分析统计量, 使用固定效应模型分析; 计量资料采用加权均数差 (Weight Mean Difference, WMD), 使用随机效应模型分析, 二者都给出 95% CI (Confidence Interval, CI)。若纳入研究的异质性检验 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$, 采用随机效应模型分析或者根据可能出现异质性的因素进行亚组分析。绘制漏斗图, 观察纳入研究是否存在发表偏倚。所有统计分析均采用 RevMan 5.3 软件。

表 1 纳入研究文献的基本特征

纳入研究	n (T/C)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	干预措施		疗程 (d)	结局 指标	基线 比较
			T	C			
刘瑞利 2016 ^[2]	59/58	64.24 ± 6.12	补阳还五汤加减 + 对照组干预	氟哌噻吨美利曲辛片	21	①②	齐
马宏博 2012 ^[3]	45/45	65.00 ± 6.50	补阳还五汤合柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗	氟西汀	14	①②③	齐
唐 华 2011 ^[4]	40/31	66.52 ± 14.16	补阳还五汤合柴胡疏肝散加减	舍取林	56	①②④	齐
李 娟 2015 ^[5]	45/45	54.40 ± 4.90	补阳还五汤加减 + 对照组干预	米氮平	56	①②③	齐
徐 桥 2014 ^[6]	74/74	64.35 ± 6.82	补阳还五汤加减	氟西汀胶囊	90	①②	齐
孙 荣 2012 ^[7]	26/24	65.94 ± 6.03	补阳还五汤加减 + 对照组干预	氟西汀	28	①②	齐
周新强 2012 ^[8]	32/33	59.90 ± 6.05	补阳还五消食汤	氟西汀	30	①	齐
周 强 2009 ^[9]	41/40	63.40 ± 6.00	加味补阳还五汤 + 对照组干预	氟西汀	84	①②③	齐
刘 超 2016 ^[10]	42/40	67.10 ± 6.40	加味补阳还五汤 + 对照组干预	帕罗西汀	28	①②③④	齐
聂容荣 2016 ^[11]	35/38	63.65 ± 9.40	加味补阳还五汤	帕罗西汀	28	①②⑤	齐
刘 涓 2016 ^[12]	60/60	59.00 ± 6.00	穴位电刺激加补阳还五汤	内科康复治疗及心理护理	28	①②	齐
王俊明 2013 ^[13]	68/68	51.30 ± 4.21	全蝎蜈蚣散加补阳还五汤合尼麦角林	百忧解	28	①⑥	齐

注: T = 实验组; C = 对照组; ①临床疗效(有效率); ②HAMD(汉密尔顿抑郁量表)评分; ③NFDS(神经功能缺损评分); ④日常生活评分(ADL); ⑤副反应量表(TESS); ⑥多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺。

2.1.2 结果测量指标 12 篇文献^[2-13] 报告了临床疗效, 10 篇文献^[2-7,9-12] 报告了 HAMD 评分, 4 篇文献^[3,5,9-10] 报告了 NFDS 评分, 2 篇文献^[4,10] 报告了 ADL 评分, 因既往有研究已采用 HAMD 评分等进行报道, 故现采用临床疗效、ADL 评分进行 Meta 分析。

2.2 纳入研究文献的方法学质量 (1) 随机方法: 12 篇文献提及随机^[2-13], 只有 5 篇^[2-3,9-11] 提及具体随机法; (2) 纳入研究文献都未提及分配隐藏; (3) 纳入研究文献都未提到盲法; (4) 每篇研究文献的数据均完整; (5) 选择性报告这一项所有研究都不清楚; (6) 其他偏倚: 除 1 篇文献^[11] 因病情变化或患者自行要求退出等原因, 共计脱落病例数 7 例外, 其他未提及。(见表 2)

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治疗组与对照组临床疗效比较的 Meta 分析 异质性分析显示: $[P = 0.77; I^2 = 0\%]$, 提示纳入的文献间不存在异质性, 故可采用固定效应模型合并进行分析。合并 OR = 3.33, 95% CI = $[2.38, 4.67]$ 。 $P < 0.01$, 其差异具有统计学意义。说明补阳还五汤加减治疗 PSD 临床疗效优于对照组措施治疗。(见图 1)

2 结 果

2.1 纳入研究文献的一般情况

2.1.1 基本特征 初检出相关文献, 剔除重复文献后进行下载, 然后阅读其标题和摘要进行初选, 排除非随机对照试验、干预措施不是补阳还五汤加减的文献, 得到 111 篇, 然后阅读全文再行筛选, 排除多个干预措施、动物试验、数据重复、结局指标的不够或不符合的、失访率 > 20% 的文献。最后纳入的均为中文文献, 共 12 篇^[2-13], 1123 例患者被纳入研究, 纳入文献的基本特征见表 1。

表 2 纳入研究文献的方法学质量评价

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
刘瑞利 2016 ^[2]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
马宏博 2012 ^[3]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
唐 华 2011 ^[4]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
李 娟 2015 ^[5]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
徐 桥 2014 ^[6]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
孙 荣 2012 ^[7]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
周新强 2012 ^[8]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
周 强 2009 ^[9]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
刘 超 2016 ^[10]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
聂容荣 2016 ^[11]	信封随机分配	不清楚	无	完整	不清楚	a
刘 涓 2016 ^[12]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
王俊明 2013 ^[13]	仅提及	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚

注: a 因病情变化或患者自行要求退出等原因, 本研究共计脱落病例数 7 例, 中药治疗组脱落 1 例, 西药对照组脱落 6 例。

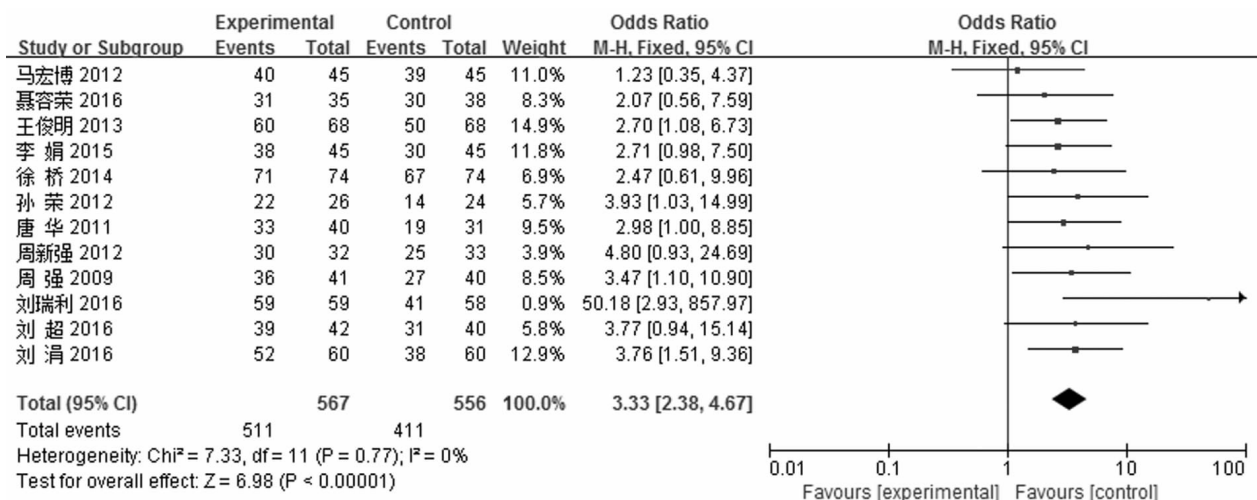


图1 治疗组与对照组临床疗效比较的森林图

2.3.2 发表偏倚分析 以 OR 值为横坐标,SE 为纵坐标作图,如果图形呈倒置漏斗形,说明纳入的文献不存在发表偏倚;若漏斗图不对称或不完整,说明存在发表偏倚。本研究该图形呈不对称形状,故提示纳入的研究存在发表偏倚。(见图2)

2.3.3 治疗组与对照组 ADL 评分比较的 Meta 分析 异质性分析显示: $[P = 0.80; I^2 = 0\%]$,说明纳入文献之间不存在异质性,采用固定效应模型合并分析。合并 $MD = -2.95$, $95\% CI = [-5.31, -0.59]$, $P = 0.01$,其差异具有统计学意义。说明补阳还五汤加减治疗 PSD 对于改善 ADL 评分的效果要优于对照组。(见图3)

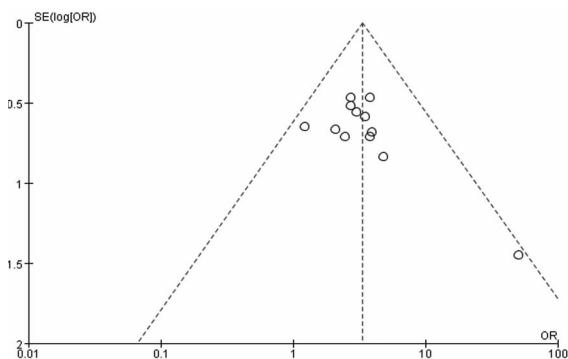


图2 治疗组与对照组临床疗效比较的漏斗图

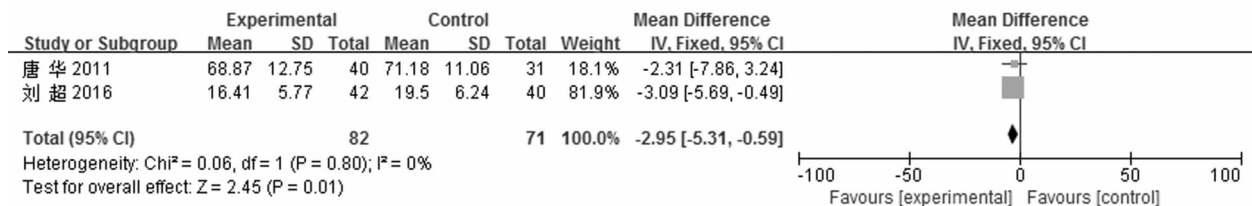


图3 治疗组与对照组 ADL 评分比较的森林图

3 讨论

卒中后抑郁属于中医学“中风”和“郁证”范畴,是两个病复合而成,中风发于先,郁证随中风而起。刘柏炎教授认为卒中后抑郁是因病致郁,患者中风后,风、火、痰、瘀互相搏结致使人体的气血逆乱、瘀积,导致肝失条达、失疏泄,情志不畅而发为郁证。补阳还五汤是由清代名医王清任根据中风气虚血瘀的病机创立。该方由生黄芪、当归、赤芍、地龙、桃仁、红花组成,药简效专,能补气养血、活血通络,常加用疏肝解郁之品以治疗卒中后抑郁。

本研究通过 Meta 分析可见:补阳还五汤加减治疗卒中后抑郁有较好疗效,且优于常规西药治疗;在改善 ADL 评分方面同样优于西药治疗。本研究的局限性:(1)文献数量偏少;(2)纳入的文献大部分均未提到具体随机方法,极少提

及不良反应,普遍没有提及盲法及分配隐藏,整体而言文献质量偏低;(3)每篇文献治疗组干预措施多少均有不同之处,没有采用统一的结局观察指标;(4)纳入的文献几乎均未提及随访,只注重近期疗效。所以,本研究的结论是否完全正确还有待进一步验证。

今后的临床观察研究应以循证医学为指导,进行更多大样本、多中心的随机对照试验,要采用具体的随机方法、盲法以及分配隐藏进行设计,应注重随访,密切观察不良反应等,并采用统一的结局指标观察,这样才能真正有利于中医药在临床的发展。

参考文献

- [1] Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales[J]. Educational and Psychological Measurement, 1960(20):37.

叶天士治疗泄泻用药规律分析

陈思思¹, 喻斌²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[摘要] 目的: 分析叶天士治疗泄泻的用药规律。方法: 统计叶天士《临证指南医案·卷六·泄泻》中的药味出现频次, 并对其按药物功效分类, 从泄泻病因和涉及脏腑两方面对用药规律进行分析。结果: 叶天士治疗泄泻用药以利水渗湿药、补虚药、理气药、化湿药最多, 频次上以茯苓为最多, 出现频率较高的药对有陈皮、茯苓, 人参、茯苓, 茯苓、泽泻; 脏腑辨证多从脾、肝、肾论治, 重视脾虚, 药物归经以脾胃两经最多。

[关键词] 《临证指南医案》; 泄泻; 用药规律; 叶天士

[中图分类号] R256.34 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.04.061

《临证指南医案》是清代著名医家叶天士的代表著作, 由其门人弟子据其门诊方案整理汇编而成, 是我国现存个人医案著作中收录医案数量最多, 涉及各科病证、治疗方法较为广泛的医案著作。研究该书有利于了解叶天士的学术思想, 学习其临床经验。笔者对《临证指南医案·卷六·泄泻》一篇中的医案用药进行分析, 以总结叶天士治疗泄泻的用药规律。

1 用药频次统计

《临证指南医案·卷六·泄泻》中一共收录医案75则, 方94首, 除去未写明具体药物的丸剂、汤剂等共计出现中药93味^[1]。总用药频次525次, 其中药物频率排名前10的分别为茯苓、广皮白、厚朴、泽泻、白术、人参、甘草、木瓜、白芍、猪苓, 累计频率达48.95%, 分析这10味药物中, 以利水渗湿药、理气药、补虚药、化湿药为最多。每味中药平均出现频次为5次, 出现频次≥5次的中药有23味, 这23味中药按药物功效分类, 累计频次见表1。

表1 频次≥5的药物及功效分类

种类	常用药物及出现频次(次)	累积频次(次)	百分比(%)
补虚药	人参(24)、白术(25)、甘草(19)、白芍(15)、益智仁(12)	95	18.1
利水渗湿药	茯苓(49)、泽泻(28)、猪苓(14)	91	17.3
化湿药	厚朴(29)、苍术(10)、砂仁(5)	44	8.4
理气药	广皮白(38)、木香(6)	44	8.4
温里药	附子(6)、干姜(7)、肉桂(5)	18	3.4
祛风湿药	木瓜(16)	16	3.0
清热药	黄连(8)、黄芩(7)	15	2.9
收涩药	乌梅(10)	10	2.5
解表药	桂枝(8)	8	1.5
消食药	炒山楂(7)	7	1.3
化痰止咳平喘药	半夏(7)	7	1.3

从表1可以看出, 补虚药在《临证指南医案·卷六·泄泻》中累计出现频次最高, 白术出现25次, 人参出现24次。

[2] 刘瑞利. 补阳还五汤对脑卒中后抑郁的影响[J]. 光明中医, 2016(20):2917-2918.

[3] 马宏博, 法文喜, 司国民, 等. 补阳还五汤合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后抑郁的临床观察[C]. 2012年中医神志病重点专科建设与发展、临床诊疗标准化及专业教材建设研讨会论文集[A], 2012:226-228.

[4] 唐华, 顾柏林, 周湘明. 补阳还五汤合柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2011(21):26-27.

[5] 李娟. 补阳还五汤加减联合米氮平治疗脑卒中后抑郁45例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015(5):404-405.

[6] 徐桥, 陈文斌, 杨伟芳, 等. 补阳还五汤加减治疗中风后抑郁症疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2014(5):41-42.

[7] 孙荣. 补阳还五汤加味合氟西汀治疗中风后抑郁症26例[J]. 湖南中医杂志, 2012(4):37-38.

[8] 周新强. 补阳还五消食汤加减治疗脑卒中后抑郁症65例临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012(23):91-92.

[9] 周强, 叶建华, 严金柱, 等. 加味补阳还五汤联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁41例临床观察[J]. 福建中医药, 2009(6):13-14.

[10] 刘超, 杨志峰. 加味补阳还五汤联合帕罗西汀治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J]. 陕西中医, 2016(6):678-679.

[11] 聂容荣, 江伟, 卢妃萍, 等. 加味补阳还五汤治疗缺血性脑卒中后抑郁症的临床研究[J]. 中成药, 2016(4):958-960.

[12] 刘涓, 刘宏祥, 覃亮, 等. 穴位电刺激加补阳还五汤对脑卒中后抑郁症的治疗研究[J]. 河北医药, 2016(10):1570-1572.

[13] 王俊明, 杨银全, 董平剑. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁症[J]. 四川中医, 2013(6):87-89.

(收稿日期:2017-09-05)

第一作者:陈思思,女,2015级硕士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病

通讯作者:喻斌,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治消化系统疾病, E-mail:yubin410@163.com